FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N° 759

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BEGON François, Pierre

Né le 16 mai 1936, à Paris VI[e]

Présentée et soutenue publiquement le ——— *1966*

ÉPREUVE A LA BROME SULFONE PHTALEINE CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS LES OBSTRUCTIONS TOTALES OU PARTIELLES DE LA VOIE BILIAIRE

Représentations mathématiques des courbes d'élimination et hypothèses sur leur signification physio-pathologique. (Modèles de transfert plasmato-hepato-biliaire compatibles avec ces courbes).

Président : M. CAROLI, Professeur

Imprimerie MURAY-PRINT, 12, rue Jules-Bourdais, Paris XVII[e]

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0045

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BEGON François, Pierre

Né le 16 mai 1936, à Paris VI[e]

Présentée et soutenue publiquement le _____ *1966*

ÉPREUVE A LA BROME SULFONE PHTALEINE CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS LES OBSTRUCTIONS TOTALES OU PARTIELLES DE LA VOIE BILIAIRE

Représentations mathématiques des courbes d'élimination et hypothèses sur leur signification physio-pathologique. (Modèles de transfert plasmato-hepato-biliaire compatibles avec ces courbes).

Président : M. CAROLI, Professeur

Imprimerie MURAY-PRINT, 12, rue Jules-Bourdais, Paris XVII[e]

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hématologie	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)

A ma Femme,

A mon Père et à ma Mère,

A mes Frères,

A ma famille,

A mes amis,

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A Monsieur le Professeur J. CAROLI,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur de juger notre travail. C'est par la valeur diagnostique qu'il a su lui donner, que l'épreuve à la Brome Sulfone Phtaleine est aujourd'hui, pour le clinicien, l'une des plus utiles parmi les nombreuses explorations fonctionnelles hépatiques. Aussi avons-nous été heureux d'essayer d'approfondir avec lui un sujet qui lui tient toujours à coeur.

Nous le remercions de nous avoir donné la chance d'être pendant six mois son interne, d'avoir ainsi pu profiter d'une compétence en hépatologie universellement reconnue et recherchée et d'avoir pu approcher une personnalité aussi étonnante et fascinante qu'est la sienne.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour la très grande compréhension qu'il nous a toujours témoignée. Nous l'assurons de notre respectueuse affection et de notre fidèle attachement.

Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . **SCHWARTZ (D.)**

Secrétaire général de la Faculté	**M. LENA (J.)**
Conseillers administratifs	**Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)**
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . / **Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine** . . . . . \	**M. le Docteur HAHN (A.)**
Conservateurs	**Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),**
Bibliothécaires	**Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)**

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur C. BOHUON,

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, Chef des Unités de Biologie Clinique et de Biologie Expérimentale de l'Institut Gustave Roussy,

Qui nous a conseillé et aidé dans notre travail, et qui nous a donné toutes les facilités pour que nous puissions le mener à bien.

Nous ne savons comment lui exprimer ici notre reconnaissance, et comment évoquer les nombreux liens qui nous attachent à lui. Sa personnalité a été déterminante sur notre orientation. A nos débuts, il nous a appris à nous discipliner dans notre travail et notre réflexion. Il n'a cessé, depuis, de nous faire profiter de sa large culture scientifique de ses conseils et de son amitié.

Nous l'assurons de notre affectueux attachement.

A Monsieur le Professeur P. DENOIX,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris,
Directeur de l'Institut Gustave Roussy,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a accueilli avec bienveillance à l'Institut Gustave Roussy, et qui nous a permis de profiter des moyens et des méthodes de travail les plus modernes de ce Centre de Traitement, de Diagnostic et de Recherches qu'il a organisé et qu'il dirige avec une rare compétence et une grande compréhension des problèmes scientifiques.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. FAUVERT,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a encouragé dans notre travail et qui nous a accueilli avec une très grande bienveillance au Laboratoire Central de l'Hôpital Beaujon.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. CATINAT,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

A qui nous ne savons comment exprimer notre très grande reconnaissance pour l'extrême bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et pour l'aide qu'il n'a pas manqué de nous donner lorsque nous en avions besoin.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude. Nous l'assurons de notre respectueuse et très sincère affection et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur G. BRULE

Chef d'Unité de Carcinologie Médicale,
Médecin de l'Institut Gustave Roussy,
Médecin Chef de l'Unité La Grange,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Notre premier maître d'Internat, qui nous a conseillé dans notre travail. Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance pour l'extrême bienveillance et la grande compréhension qu'il nous a toujours témoignées, et pour l'aide qu'il nous a apportée dans de nombreuses circonstances.

Nous l'assurons de notre respectueuse et fidèle affection.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. BENHAMOU,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a permis de nous intégrer à une équipe où se reflètent son dynamisme et sa foi scientifique.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance, de notre attachement et de notre amitié.

A Nos Maîtres d'Externat

A Monsieur le Professeur M. GAUTHIER,

A Monsieur le Professeur R. DEGOS,

A Monsieur le Professeur Agrégé E. FOURNIER,

A Monsieur le Docteur P. GUENIN,

A Monsieur le Docteur R. RULLIERE,

Qui nous ont aidé à établir les bases de nos connaissances médicales.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Nos Maîtres de la Faculté des Sciences de Paris, et de l'Institut de Statistiques de l'Université de Paris,

Qui nous ont révélé par leur enseignement l'importance des phénomènes de transfert en physiologie et l'utilité des mathématiques en biologie.

Nous leur exprimons notre admiration et notre profond respect.

EPREUVE A LA BROME SULFONE PHTALEINE CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS LES OBSTRUCTIONS TOTALES OU PARTIELLES DE LA VOIE BILIAIRE

Représentations mathématiques des courbes d'élimination et hypothèses sur leur signification physio-pathologique. (Modèles de transfert plasmato-hépato-biliaire compatibles avec ces courbes).

RESUME

1/ Au cours des épreuves, le taux sanguin de la B.S.P. est suivi par analyse continue avec enregistrement. Cette méthode peut saisir les variations les plus discrètes telles que les remontées secondaires dans certaines obstructions de la voie biliaire, elle permet une étude analytique précise des courbes d'élimination.

2/ Les représentations mathématiques

a) Chez le sujet normal, la courbe d'élimination est une branche d'exponentielle simple ; en coordonnée semi-logarithmiques, elle se convertit en une droite ; la pente de cette droite est le paramètre qui permet de définir la courbe.

b) Dans l'obstruction totale de la voie biliaire, la concentration plasmatique décroît, puis dessine un plateau. Cette courbe d'élimination est également une branche unique d'exponentielle dont l'asymptote est le support du plateau de rétention. En coordonnées semi-logarithmiques, il faut prendre cette asymptote comme axe de référence, la courbe se représente alors par une seule droite. La pente de cette droite et la hauteur du plateau sont les deux paramètres qui définissent la courbe.

c) Dans l'obstruction partielle de la voie biliaire, telle que la réalisent les tumeurs intra-hépatiques, la courbe d'élimination se décompose en une somme de deux exponentielles et en coordonnées semi-logarithmiques en une somme de deux droites. Les pentes de ces deux droites sont les deux paramètres qui définissent la courbe.

3/ Les hypothèses sur la signification physio-pathologique des courbes d'élimination reposent sur certains faits expérimentaux ; en particulier, la B.S.P. excrétée dans la bile peut être réabsorbée et refluer dans le sang ; dans l'obstruction totale comme chez le sujet

normal, la courbe d'élimination est une branche unique d'exponentielle.

Cette branche unique d'exponentielle ne peut représenter qu'un seul phénomène, or la B.S.P. est captée par les hépatocytes et excrétée dans la bile. L'hypothèse proposée suggère que l'équilibre hépato-plasmatique, dit phase de captation, se fait au cours des premières minutes qui suivent l'injection et que la courbe enregistrée ne traduit pratiquement que le seul phénomène d'excrétion biliaire. Dans l'obstruction partielle, la courbe d'élimination a la même signification que chez le sujet normal et dans l'obstruction totale, elle ne représente que la phase d'excrétion biliaire.

Il faut insister sur trois points particuliers :

a) Si dans l'obstruction partielle la courbe se décompose en une somme de deux exponentielles, réciproquement toute courbe donnant cette décomposition n'implique pas l'existence d'un processus obstructif ; d'autres affections hépato-biliaires non forcément cholostatiques, les cirrhoses par exemple, réalisent en effet des tracés de ce type.

b) Dans l'obstruction totale, la courbe enregistrée dessine un plateau. De nombreux auteurs décomposent cette courbe en coordonnées semi-logarithmiques en deux droites ; la deuxième ayant une pente nulle, ils en déduisent l'absence d'excrétion biliaire. La courbe n'est pourtant faite que d'une branche unique d'exponentielle et non de deux ; faire apparaître une deuxième droite est artificiel et revient à considérer ce qui n'est que l'asymptote de la courbe comme une branche d'exponentielle authentique. Par ailleurs l'excrétion biliaire persiste dans ces obstructions : après injection de B.S.P., la bile choledocienne recueillie en cours d'intervention est riche en colorant. Le plateau de rétention représente en fait un équilibre entre la B.S.P. excrétée dans la bile et celle qui est réabsorbée.

c) Théoriquement, le plateau dans les obstructions totales est d'autant plus élevé que l'obstacle est plus haut situé sur la voie biliaire ; cela est confirmé en pathologie expérimentale ; mais en pathologie humaine, quand la rétention est ancienne, le plateau se surélève quelle que soit la hauteur de l'obstacle sur la voie biliaire.

4/ Les modèles de transfert plasmato-hépato-biliaire : ce sont des représentations schématiques qui font figurer les espaces plasmatique, hépatique et biliaire et les échanges qui s'établissent entre ces espaces. Etant donné la rapidité de l'équilibre hépato-plasmatique lorsque l'hépatocyte est intact, les deux espaces plasmatique et hépatique peuvent être réunis en un seul compartiment. Le compartiment biliaire est soit ouvert sur le duodénum chez le sujet normal, soit fermé dans l'obstruction totale, soit sous-compartimenté en deux espaces, l'un fermé, l'autre ouvert sur le duodénum, dans les obstructions partielles. Les échanges qui s'effectuent entre ces deux compartiments hépato-plasmatique d'un côté et biliaire de l'autre se réalisent plus lentement , ce sont eux qui constituent le phénomène d'excrétion biliaire et qui déterminent la forme de la courbe d'élimination.

Les modèles de transfert ainsi schématisés sont en accord avec les représentations mathématiques proposées pour les courbes enregistrées.

EPREUVE DE LA BROME SULFONE PHTALEINE CHEZ LE SUJET NORMAL ET DANS LES OBSTRUCTIONS TOTALES OU PARTIELLES DE LA VOIE BILIAIRE

Représentations mathématiques des courbes d'élimination et hypothèses sur leur signification physio-pathologique. (Modèles de transfert plasmato-hépato-biliaire compatibles avec ces courbes).

INTRODUCTION

En 1924, ROSENTHAL et WHITE introduisent l'épreuve à la brome-sulfone-phtaleine (B.S.P.) parmi les explorations fonctionnelles hépatiques (24). Depuis, divers protocoles expérimentaux, représentations mathématiques et significations physio-pathologiques sont proposés pour cette épreuve. Pendant plusieurs années, elle ne consiste pourtant qu'à chiffrer la rétention sanguine du colorant 45 minutes après son injection intra-veineuse. En 1952, R. GOODMAN attire l'attention sur l'intérêt d'étudier la cinétique de l'élimination et de la représenter en coordonnées semi-logarithmiques (C.S.L.) (15). En 1956, démontrant sa valeur diagnostique différentielle dans les maladies hépato-biliaires, J. CAROLI et coll. donnent à l'épreuve la place qu'elle occupe aujourd'hui parmi les tests de la fonction hépatique (8) (21). Dans les cas pathologiques, ils décomposent les courbes d'épuration transposées en C.S.L., en deux droites ou "pentes". La B.S.P. étant fixée par les hépatocytes et excrétée dans la bile, ils montrent que la deuxième droite dépend essentiellement du phénomène d'excrétion et l'appellent "pente d'élimination biliaire". Ils concluent en exprimant : "le sentiment que l'utilisation clinique du test aura tout à gagner d'une interprétation plus rigoureuse de ces deux droites d'élimination "P_1" et "P_2"".

C'est dans ce sens que nous avons voulu diriger notre travail. Nous l'avons limité au sujet normal et aux obstructions totales et partielles de la voie biliaire.

Il est admis que la forme des courbes dépend de la fixation hépatocytaire et de l'excrétion biliaire ; il nous a paru qu'il fallait revenir sur cette interprétation. Notre démarche a été la suivante : dans chacun des trois cas étudiés, sujet normal, obstruction partielle et obstruction totale de la voie biliaire,

1°) D'une part, nous avons cherché à établir l'équation de la courbe d'élimination, et la technique d'enregistrement continu nous a permis de le faire avec une bonne précision.

2°) D'autre part, dans l'ignorance des conditions physio-pathologiques exactes de l'élimination, nous avons envisagé les différentes possibilités et figuré chacune d'entre elles par un schéma ou modèle de transfert. Parmi ces divers schémas d'élimination ou modèles de transfert, nous avons tout naturellement retenu celui qui était en accord avec l'équation trouvée.

Nous avons ainsi cherché à établir des modèles de transfert à la fois cohérents entre eux et compatibles avec les équations trouvées. Ces exigences nous ont fait conclure que l'équilibre plasmato-hépatique (dit phase de fixation ou de captation) s'établit rapidement et que l'excrétion biliaire paraît responsable à elle seule de la forme analytique des courbes d'élimination.

Nous avons limité notre étude au sujet normal et aux obstructions de la voie biliaire parce que les conditions anatomo-pathologiques et physio-pathologiques de l'élimination y sont bien déterminées. En revanche, dans d'autres domaines de la pathologie hépato-biliaire, celui des cirrhoses par exemple, les lésions sont plus complexes, leur incidence sur le transfert du colorant moins bien connues, il devient difficile d'établir de façon précise une correspondance (bi-univoque) entre les courbes et les modèles de transfert.

Il semble que l'on puisse poser les problèmes de représentation et d'interprétation soulevés actuellement par l'épreuve à la B.S.P. de la façon suivante :

1°) Les représentations analytiques :

- La plupart des auteurs Anglo-Saxons, dans tous les cas, normaux ou pathologiques, décomposent les courbes d'élimination en une somme de deux exponentielles et admettent, implicitement ou explicitement, comme modèle mathématique général l'équation :

$$C = A \exp. (-k_1 t) + B \exp. (-k_2 t) \quad (25).$$

Initialement, cette équation a été proposée par T. RICHARDS et Coll. pour décrire les courbes d'élimination chez des chiens normaux à cholédoque cathétérisé et déclampé périodiquement, c'est-à-dire dans des conditions particulières (23) (14).

- Les auteurs Français, J. CAROLI et Coll. (8), R. FAUVERT et J.P. BENHAMOU notamment (11), jusqu'à présent, n'ont pas donné aux courbes observées d'équations précises. Ils sont restés sur un plan purement descriptif avec des préoccupations avant tout diagnostiques. Selon eux, en C.S.L., la représentation est faite de deux droites dans les cas pathologiques, mais d'une seule chez le sujet normal.

- Nous-mêmes, avec G. BRULE et C. BOHUON, non seulement chez le sujet normal mais aussi dans l'obstruction totale de la voie biliaire, nous ne décrivons qu'une seule branche d'exponentielle : branche d'exponentielle simple chez le sujet normal, branche d'exponentielle ayant pour asymptote le plateau de rétention dans l'obstruction totale (3) (6).

2°) Les interprétations physio-pathologiques :

- La majorité des auteurs considèrent qu'en C.S.L. la première droite représente essentiellement la captation du colorant par le parenchyme hépatique, et la deuxième son excrétion dans les voies biliaires.

- Nous-mêmes, avec G. BRULE et C. BOHUON, et récemment G. ALBOT et coll., avons émis l'hypothèse selon laquelle les courbes d'élimination, en particulier chez le sujet normal et dans les obstructions de la voie biliaire, ne représentent pratiquement que le seul phénomène d'excrétion (3), (6), (1).

Nous avons adopté le plan suivant :

- TECHNIQUE DE L'ANALYSE EN CONTINU DE LA B.S.P..
- RESULTATS.
- CONNAISSANCES SUR L'ELIMINATION DE LA B.S.P..
- DISCUSSION.
- CONCLUSIONS.

TECHNIQUE

1°) Protocole expérimental :

Le dosage de la B.S.P. dans le sang est fait de façon continue avec enregistrement. Nous avons déjà publié les détails de cette technique (2), mise au point pour la première fois par A. GALLI et coll. (13). Son principe est celui de toute analyse continue (auto-analyseur Technicon).

Le sujet est hépariné par 100 mg. d'héparine I.V. ; un cathéter est introduit dans une veine du pli du coude et relié à une pompe proportionnante ; le sang est aspiré à un débit de 2.5 ml/H. Le colorant, séparé par dialyse des éléments figurés du sang, révélé par un réactif alcalin, passe dans un colorimètre relié à un enregistreur. Pompe proportionnante, dialyseur, colorimètre, multiplicateur de sensibilité, enregistreur, sont placés en série (Fig.1). La dose de B.S.P. (S.E.R.B.) injectée est de 4 mg/kg.

2°) Manifold (Fig. 1)

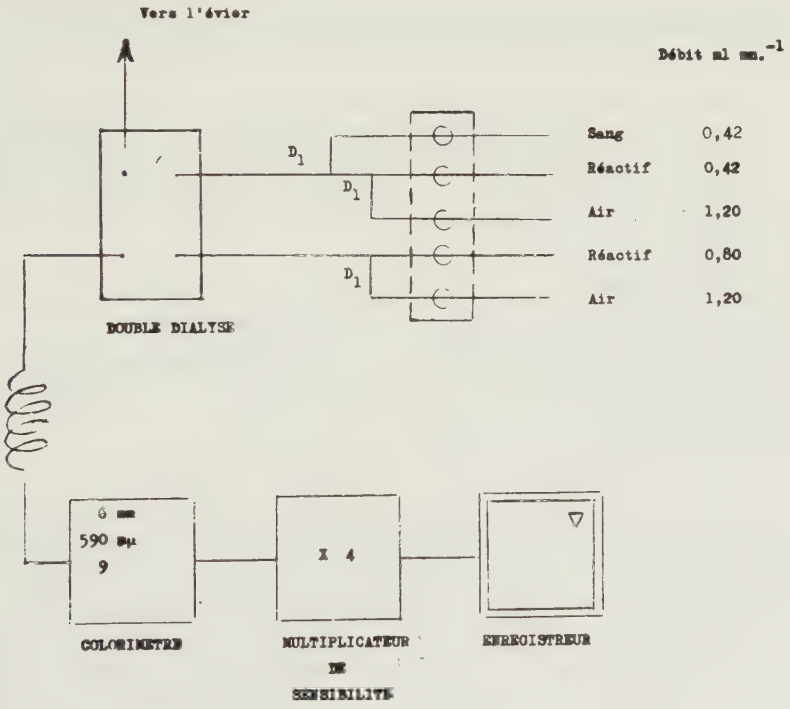


Fig. 1 Schéma de montage pour l'analyse en continu de la B.S.P.

3°) Réactif :

La solution utilisée pour la dilution du sang et comme liquide de contre-dialyse est une solution d'hydroxyde de soude à N/20 isotonique.

(NaCl	7,5 gr
(Lessive de soude à 40 %	5 ml
(Eau distillée	q.s.p. 1.000 ml.

Au moment de l'utilisation, de l'héparine est ajoutée à la solution dans la proportion de 250 mg pour 250 ml.

RESULTATS

Nous nous sommes attachés à faire l'analyse mathématique des courbes enregistrées pour en donner des équations aussi précises que possible.

1°) Sujet normal :

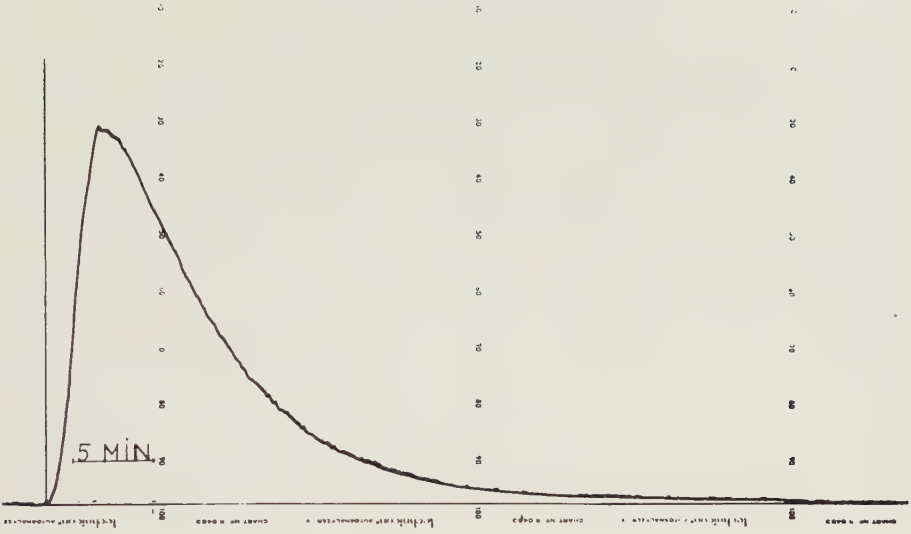
Sur les enregistrements, la décroissance de la concentration plasmatique s'amorce franchement 3 à 5 minutes après l'injection I.V.; Pratiquement, tout le produit injecté est éliminé en 30 minutes (Fig.2).

En C.S.L., les concentrations observées en fonction du temps s'alignent sur une seule droite, dont la pente est la clearance fractionnelle du colorant. La courbe d'élimination est donc représentable par une seule branche d'exponentielle dont l'asymptote est l'axe des abcisses (Fig. 2); son équation est :

$$C = C_o \exp. (-kt) \qquad \text{où :}$$

C est la concentration (ou D.O.) observée à chaque instant,
C_o la concentration (ou D.O.) choisie comme initiale (5 minutes après l'injection I.V.),
t le temps,
k la clearance fractionnelle.

Ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par J. CAROLI et coll. et R. FAUVERT et J.P. BENHAMOU (8) (11). Les points qui correspondent à plus de 30 minutes peuvent s'écarter légèrement de la direction initiale, mais sans jamais dessiner franchement une deuxième droite ; R. FAUVERT et J.P. BENHAMOU signalent cette particularité dans 1/3 des cas. Nous discuterons de l'interprétation que l'on peut en donner, en notant dès maintenant qu'en C.S.I. la précision devient mauvaise pour les faibles concentrations et que si l'équation $C = C_o \exp. (-kt)$ est celle qui s'ajuste le mieux, en général, aux courbes observées, en tant que modèle mathématique, elle ne peut constituer le calque exact d'un phénomène biologique.



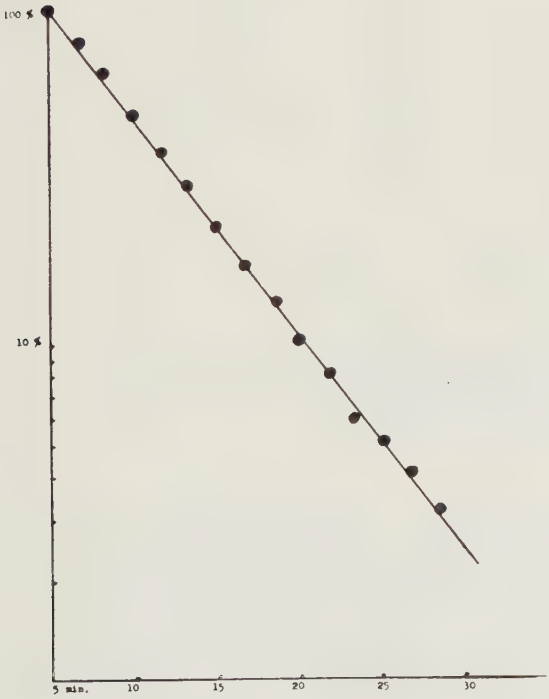


Fig. 2 Sujet normal. Courbe enregistrée : en abscisse, le temps ; en ordonnée, la transmission. C.S.L. : les D.O. sont exprimées en % de la D.O. à la 5ème minute ; les points sont alignés ; $K = 0.1472\ mn^{-1}$.

2°) Obstruction totale de la voie biliaire :

La concentration plasmatique décroît rapidement, puis se stabilise, dessine un plateau et parfois remonte secondairement (Fig. 4 et 12). La courbe décrite est simple, c'est une branche unique d'exponentielle dont l'asymptote est le support du plateau de rétention (Fig. 3 à gauche); c'est-à-dire que, comme chez le sujet normal, c'est une branche d'exponentielle unique, mais dont l'asymptote n'est pas l'axe des abcisses mais l'axe se confondant avec le plateau de rétention. L'équation de cette courbe est :

$C = (C_o - B) \exp. (-kt) + B$ où B est la hauteur du plateau de rétention.

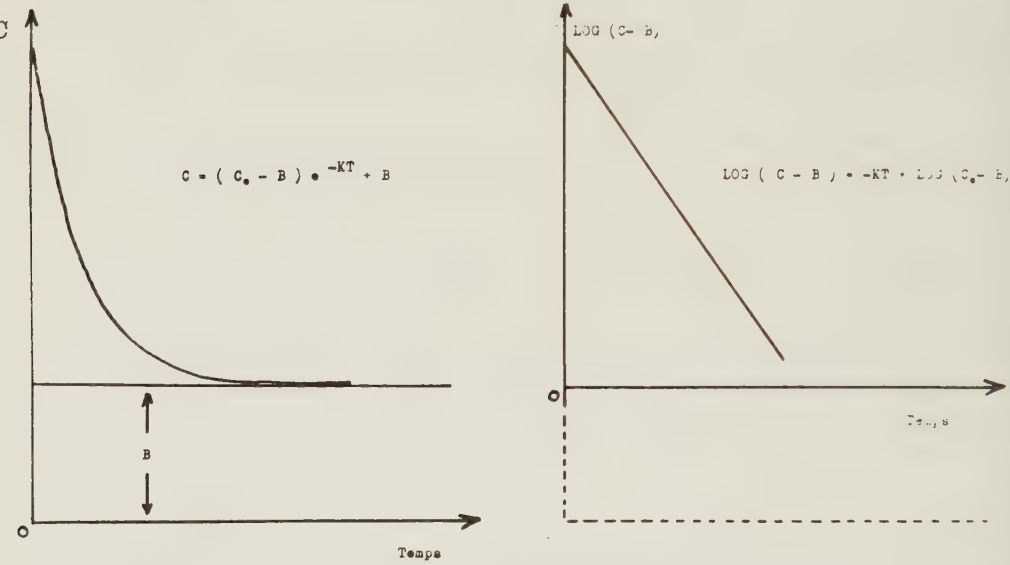
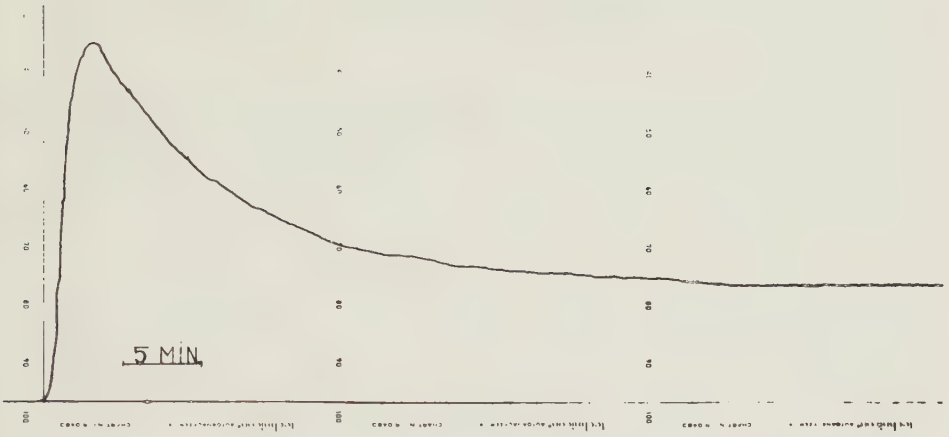


Fig. 3 Dans l'obstruction totale de la voie biliaire, la courbe est une branche unique d'exponentielle dont l'asymptote est le support du plateau de rétention : $C = (C_o - B) \exp. (-kt) + B$; deux paramètres la définissent : - K, la pente, et B, l'ordonnée de l'asymptote.

Lors de la conversion en C.S.L. : si l'on rapporte la courbe aux axes habituels de référence (log. de la concentration et abscisses), elle se convertit en une somme de deux droites dont l'une est de pente nulle et parallèle aux abscisses ; en fait (Fig. 3 à droite et Fig. 4), il est plus logique de prendre comme axe de référence l'asymptote de la courbe, c'est-à-dire l'axe supportant le plateau de rétention, car cette branche unique d'exponentielle se représente alors par une seule droite.



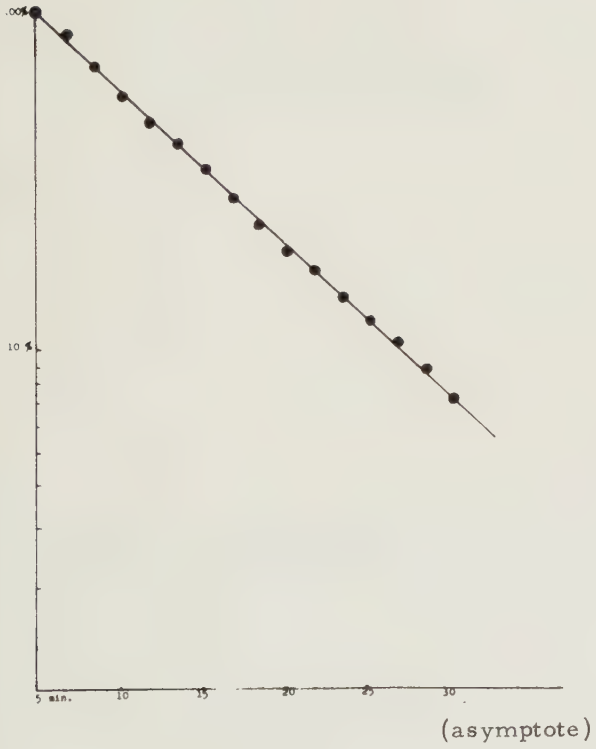


Fig. 4 Obstruction totale de la voie biliaire par cancer du pancréas. En C.S.L., l'asymptote étant prise comme axe de référence, $K = 0,1130\ mn^{-1}$

La pente de cette droite (-k) et B, l'ordonnée de l'asymptote ou hauteur du plateau de rétention sont les deux paramètres qui définissent la courbe.

Théoriquement (- k) est d'autant plus rapide et B d'autant plus élevé que l'obstacle est plus haut situé sur la voie biliaire (Fig. 4, 16 et 9) (3); cela est confirmé en pathologie expérimentale (Fig. 9); mais en pathologie humaine, quand la rétention est ancienne, le plateau se surélève quelle que soit la hauteur de l'obstacle sur la voie biliaire.

L'équation proposée $C = (C_o - B) \exp. (-kt) + B$ a l'avantage de mettre clairement en évidence que l'élimination se fait suivant une branche unique d'exponentielle et non pas deux branches d'exponentielle comme le suggèrent certains auteurs ; l'équation qu'ils proposent : $C = A \exp. (k_1 t) + B \exp. (-k_2 t)$ où k_2 est nul dans les obstructions totales, leur fait identifier ce qui n'est que l'asymptote de la courbe à une deuxième exponentielle de pente nulle avec les déductions physio-pathologiques que nous reverrons lors de la discussion.

Sur le plan strictement analytique, ces deux équations sont cependant, toutes les deux exactes et se déduisent l'une de l'autre ; mais la forme donnée au phénomène est importante, puisqu'elle peut faire déboucher sur des interprétations physio-pathologiques différentes. Les deux équations, en effet, se déduisent l'une de l'autre :

$$C = A \exp. (-k_1 t) + B \exp. (-k_2 t) \text{ avec } k_2 = O \text{ et } C_o = A + B$$

donne :

$$C = A \exp. (-k_1 t) + B \text{ puisque } K_2 = O$$
$$C = (C_o - B) \exp. (-k_1 t) + B, \text{ puisque } C_o = A + B.$$

3°) Obstructions partielles de la voie biliaire :

Les courbes observées ont pour équation :

$$C = A \exp. (-k_1 t) + B \exp. (-k_2 t).$$

La courbe de décroissance de la concentration plasmatique peut se décomposer en une somme de deux exponentielles et en C.S.L. en une somme de deux droites (fig. 5).

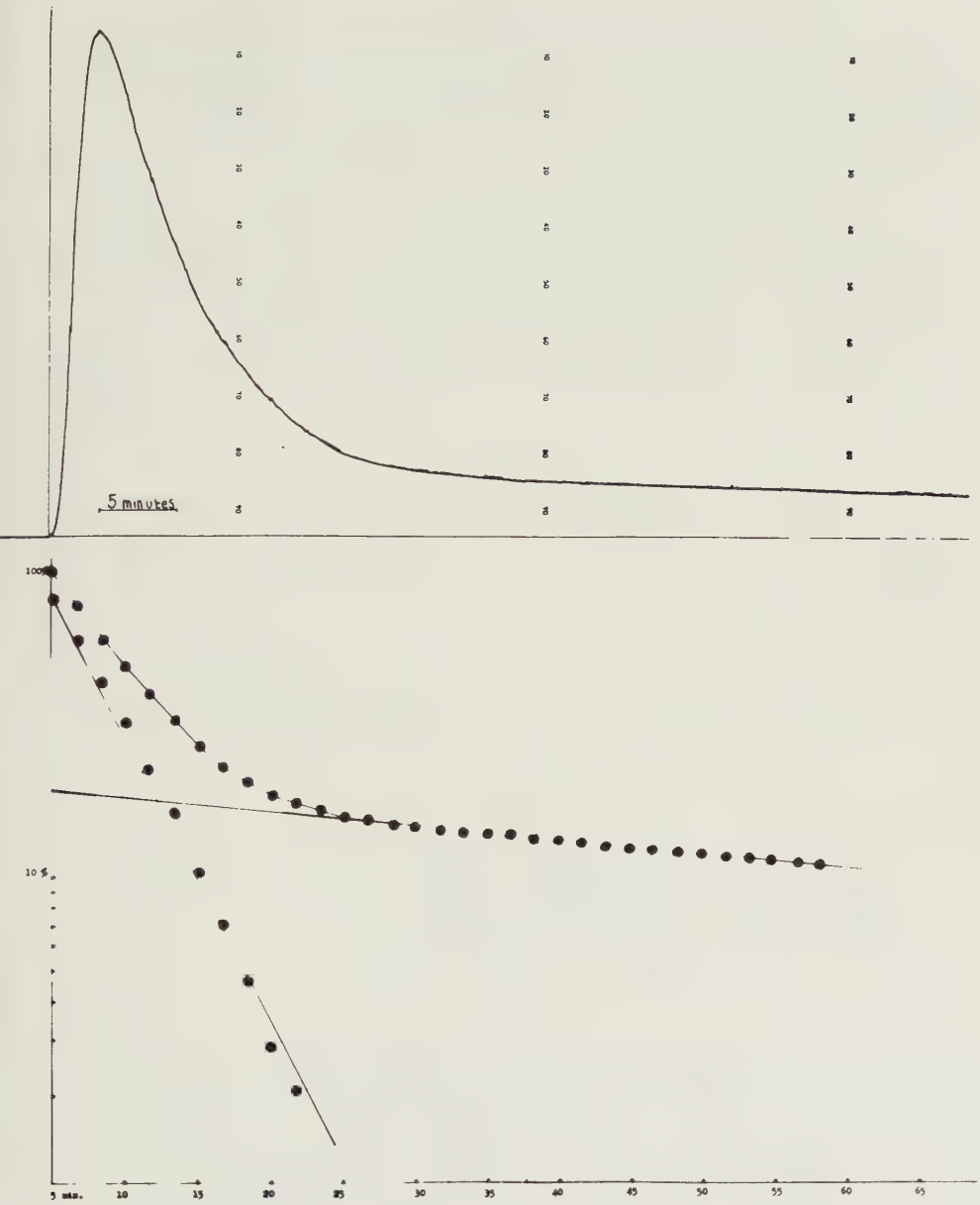


Fig. 5 Obstruction partielle de la voie biliaire par cancer secondaire du foie. La courbe transposée en C.S.L. se décompose en une somme de deux droites de pentes : $K_1 = 0.2024\ mn^{-1}$ et $K_2 = 0.0092\ mn^{-1}$.

On commence par tracer (Fig. 5) la deuxième droite, dont la pente est la plus faible en l'extrapolant jusqu'à son intersection avec l'axe du logarithme de la concentration ; en soustrayant cette deuxième droite de la courbe représentant la variation du logarithme de la concentration, on obtient facilement la première droite.

Certains cliniciens calculent la première pente directement sur la courbe transposée en C.S.L., sans faire la soustraction préalable de la deuxième droite. Effectivement, dans les 15 à 20 premières minutes, les points expérimentaux sont à peu près alignés, mais cela les amène à sous-estimer la valeur de cette première pente, et sur le plan théorique, à décomposer la courbe, non pas en une somme de deux exponentielles, mais en une succession de deux branches d'exponentielles.

CONNAISSANCES SUR L'ELIMINATION DE LA B.S.P.

Avant d'aborder l'interprétation de ces résultats, il nous paraît utile de résumer nos connaissances sur le transfert et le métabolisme de la B.S.P. et de rappeler quelques-uns des nombreux points qui restent imprécis.

1°) Nos connaissances sur l'élimination de la B.S.P. :

- Dans le sang, la B.S.P. est liée fortement à l'albumine ; la constante d'association est de l'ordre de 10^7. (Fig. 6) (18).

Fig. 6 B.S.P. : Les 4 Br, les 3 noyaux aromatiques, les 2 OH et les 2 SO_3^- confèrent à la molécule une forte affinité pour l'albumine.

- Le transport du plasma vers la bile à travers l'hépatocyte est un transfert actif. Trois critères permettent de l'affirmer :

a) La concentration biliaire est très supérieure à la concentration plasmatique ; le rapport des concentrations peut varier de 100 à 1.000 suivant les conditions expérimentales. Le transfert se fait donc contre un gradient de concentration bilio-plasmatique (3).

b) Il exige de la part de la cellule une dépense d'énergie ; l'anoxie hépatique le déprime (Fig. 7 et 8) (3).

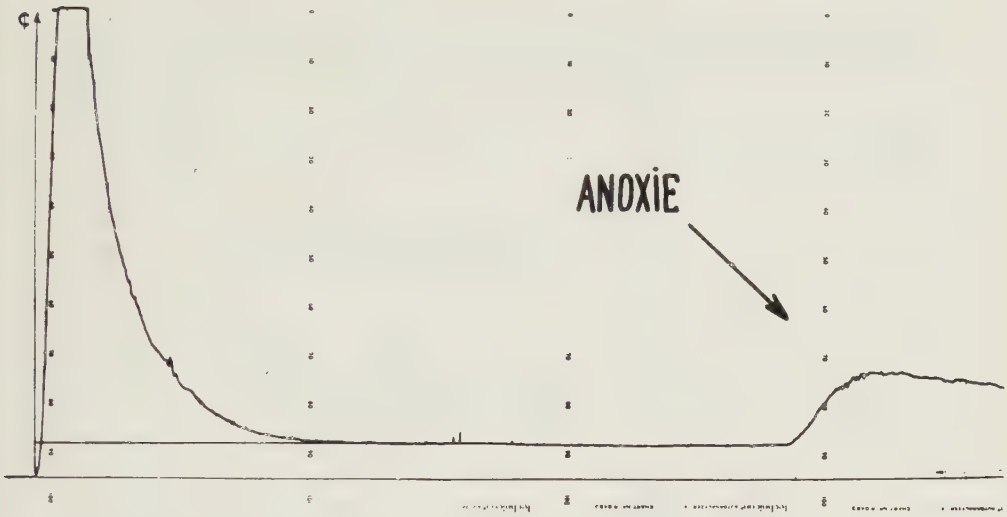


Fig. 7 Lapin au cholédoque ligaturé. La courbe dessine un plateau qui témoigne de l'équilibre entre les deux flux opposés : actif, plasmato-biliaire, et passif, bilio-plasmatique. L'anoxie déprime le transfert actif et déplace l'équilibre.

c) La capacité de transfert est limitée. Même pour des concentrations plasmatiques très élevées, il existe un transfert maximum ou Tm de 10 mg.mn.$^{-1}$ chez l'homme qui ne peut être dépassé (27) (9).

- Toute la B.S.P. injectée n'est pas épurée par le foie : 2 à 5 % sont éliminés par les urines, 15 à 20 % sont fixés par le tissu musculaire, 75 à 80 % sont excrétés dans la bile. La perte extra-biliaire augmente dans les affections hépato-biliaires (19) (28).

- Les échanges entre le sinusoïde et la cellule hépatique, au pôle sinusoïdal de l'hépatocyte, sont bi-directionnels. Les expériences de WHEELER et coll. par perfusions continues sont les plus démonstratives : pour des débits variables, mais supérieurs au Tm biliaire, les concentrations plasmatique et intra-hépatocytaire parallèlement s'élèvent ou s'abaissent en restant directement proportionnelles (26) (27).

- A l'intérieur de l'hépatocyte, la B.S.P. est liée en grande partie aux protéines cellulaires (5) ;

- elle y est conjuguée au glutathion, mais on ignore à quel niveau de la molécule s'effectue la conjugaison (4), (22), (7).

- Cette conjugaison n'est pas indispensable à l'excrétion de la B.S.P., puisque la bile en contient une quantité appréciable à l'état libre (12), (17).

- Le colorant peut repasser de la bile vers le sang ; des preuves directes et indirectes permettent de l'affirmer.

1) Des preuves directes :

L'injection de B.S.P. dans le cholédoque de lapin est suivie dans la minute par son apparition dans le sang (3) (Fig. 8).

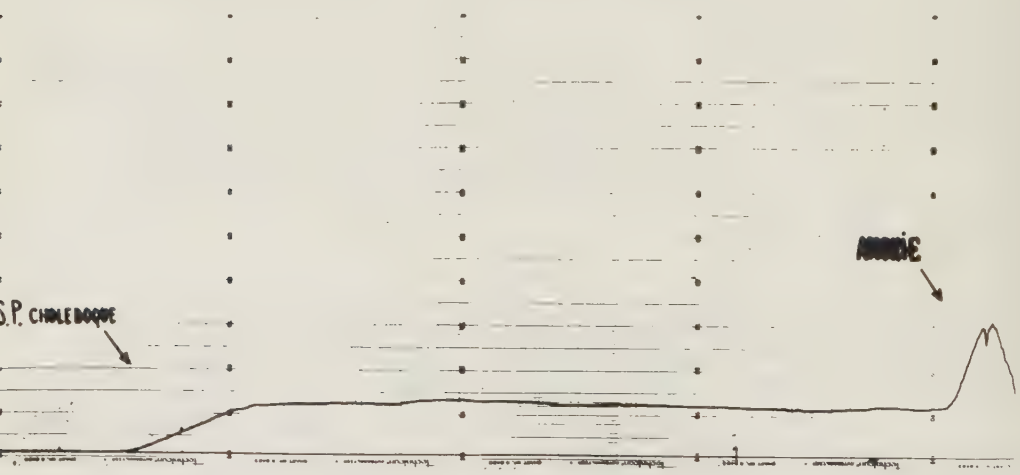


Fig. 8 Injection d'une solution concentrée de B.S.P. (20 mg pour 0,10 ml) dans le cholédoque d'un lapin. Le passage du colorant dans le sang se fait dans la minute qui suit l'injection.

2) Des preuves indirectes :

a) Dans l'occlusion de la voie biliaire, après une injection I.V. de B.S.P., la concentration plasmatique atteint en 30 à 40 minutes une concentration d'équilibre ou plateau de rétention. Si le reflux du colorant de la bile vers le plasma était impossible, la cellule hépatique devrait pouvoir, comme chez le sujet normal, épurer complètement le sang de colorant. La concentration dans la bile s'élève, en fait, rapidement et le plateau de rétention correspond à un équilibre entre les deux flux plasmato-biliaire et bilio-plasmatique (3).

b) Des ligatures étagées sur la voie biliaire nous ont montré que le plateau de rétention est d'autant plus élevé que la ligature est plus haut située (3) (Fig. 9).

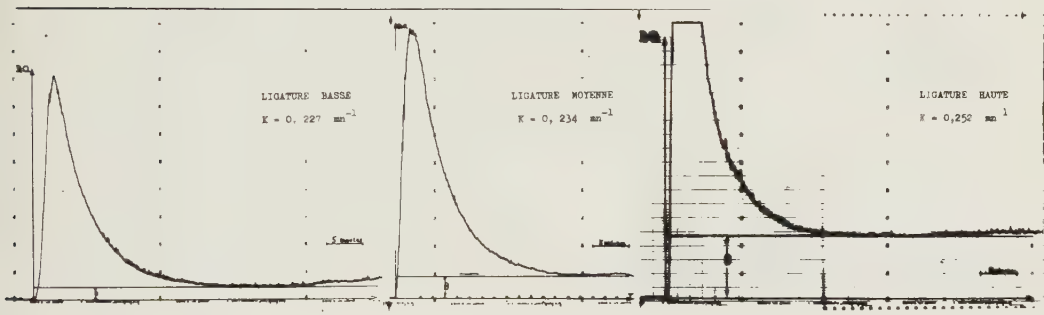


Fig. 9 Ligatures étagées sur la voie biliaire du lapin. Noter l'existence de remontées secondaires.

Lorsque le compartiment biliaire est réduit, la concentration s'y élève plus rapidement, et l'équilibre entre les deux flux se produit pour une concentration plasmatique plus élevée ; K et B_s sont, de fait, théoriquement d'autant plus importants que l'obstacle est plus haut situé sur la voie biliaire (3).

2°) Les incertitudes sur l'élimination de la B.S.P. :

- Le transfert plasmato-biliaire est un transfert actif dont on ignore les mécanismes intimes.

En particulier, les structures cellulaires de l'hépatocyte au niveau desquelles il s'effectue sont encore mal localisées. Se fait-il uniquement au pôle biliaire, la pénétration au pôle sinusoïdal étant passive ? ou se produit-il au niveau des deux pôles ? Les perfusions continues effectuées par WHEELER et coll. mettent bien en évidence que le transfert au pôle biliaire est actif, mais ne permettent pas, à notre avis, de conclure sur sa nature au pôle sinusoïdal. Lorsque leur débit est supérieur au Tm biliaire, les quantités de colorant capté par le parenchyme hépatique et restant dans le sang, varient linéairement (26) (27) ; cela prouve que dans les limites des débits de perfusion utilisés et l'intervalle des concentrations obtenues, le transfert au pôle sinusoïdal se sature beaucoup moins vite qu'au pôle biliaire. Il faut considérer que la surface d'échange de la cellule hépatique est infiniment plus grande avec le sinusoïde qu'avec les capillicules biliaires et que, pour des concentrations plasmatiques plus élevées, il est probable qu'on observerait une saturation de la captation hépatique, comme BRAUER a pu l'observer in vitro (5). L'existence d'une saturation ne permettrait pas, d'ailleurs, de conclure ; elle pourrait s'expliquer par la saturation effective du processus de transfert au pôle sinusoïdal, ou par celle des sites protéiniques intra-cellulaires sur lesquels se fixe le colorant.

- Qu'elle soit active ou passive, la pénétration de la B.S.P. dans la cellule hépatique comporte encore d'autres inconnues. Le colorant pénètre-t-il sous forme de molécules libres ? ou sous forme de molécules liées à l'albumine bien que la vitesse de pénétration de l'albumine dans la cellule hépatique paraisse incompatible avec la clearance fractionnelle de la B.S.P. ? ou, encore, est-ce à la surface du pôle sinusoïdal que se dissocie le complexe albumine - B.S.P. ? Cette hypothèse a été proposée encore récemment (18).

- Si la possibilité d'un reflux bilio-plasmatique est incontestable, celui-ci peut se faire par voie trans-hépatocytaire, ou par voie trans-canalaire vers les capillaires lymphatiques ou artério-veineux.

DISCUSSION

Nous avons essayé d'établir des modèles de transfert plasmato-hépato-biliaires compatibles avec la forme analytique des courbes d'élimination et essayé de déduire des modèles adoptés la signification physio-pathologique des courbes.

1°) Obstruction totale de la voie biliaire (modèle de type II) :

L'équation de la courbe d'épuration plasmatique est simple, c'est celle d'une branche unique d'exponentielle :

$$C = (C_o - B) \exp. (-kt) + B$$

Un seul modèle de transfert est compatible avec cette équation : il est schématisé par un système à deux compartiments entre lesquels les échanges sont bi-directionnels (Fig. 10).

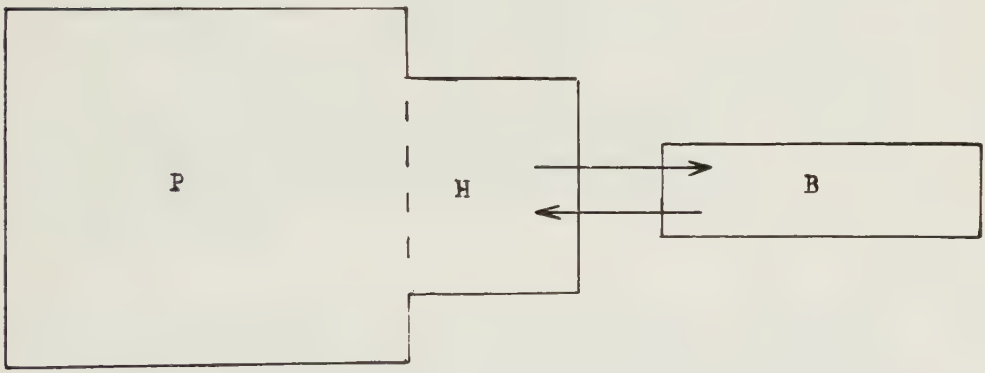


Fig. 10 Modèle de transfert de la B.S.P. dans l'obstruction totale de la voie biliaire. Les échanges se font entre deux compartiments : plasmato-hépatique (P + H) et biliaire (B); (modèle de type II).

Un modèle à trois compartiments impliquerait une équation plus complexe, de la forme $C = A_1 \exp.(-k_1 t) + A_2 \exp.(-k_2 t) + B$. (Fig. 11).

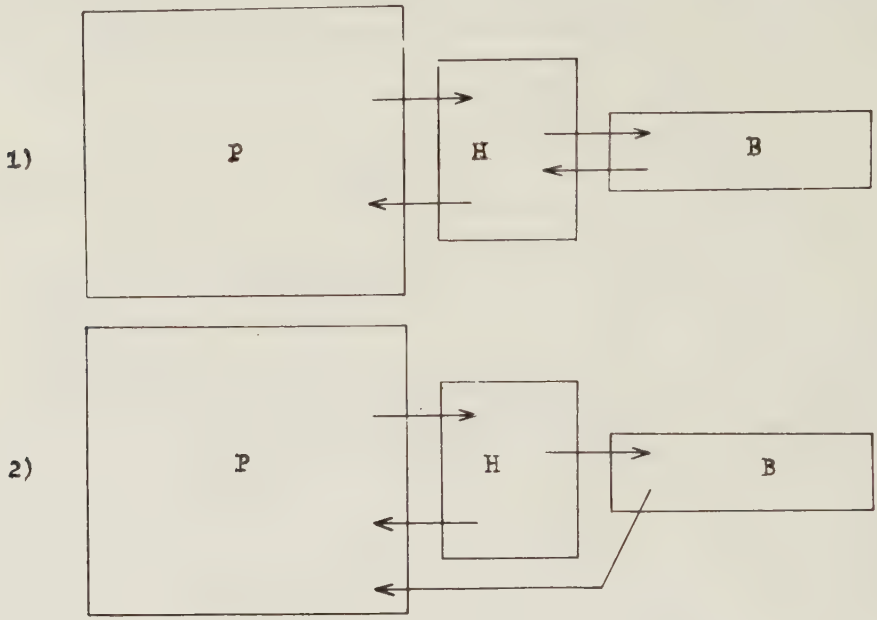


Fig. 11 Modèle de transfert de la B.S.P. dans l'obstruction totale de la voie biliaire. Les échanges se font entre trois compartiments nettement individualisés plasmatique (P), hépatique (H) et biliaire (B). En (1), le reflux biliaire est trans-hépatocytaire ; en (2), il est trans-canalaire.

Le seul problème est de tracer les contours de ces deux espaces (Fig. 10). Faut-il distinguer un compartiment plasmatique et un compartiment hépato-biliaire ou un compartiment hépato-plasmatique et un compartiment biliaire ? Les raisons qui nous font opter pour la deuxième solution sont les suivantes :

1°) BRAUER et PESSOTI montrent que l'équilibre entre les tranches de foie et les solutions de B.S.P. dans lesquelles elles sont plongées est atteint en moins de dix minutes (5).

2°) L'uranine, corps fluorescent, voisin de la B.S.P. dans son métabolisme, atteint sa concentration maxima dans les hépatocytes dans les 2 à 5 minutes qui suivent son apparition dans les sinusoïdes (16).

3°) WHEELER et coll., au cours de leurs perfusions continues, pour les concentrations plasmatiques qu'ils obtiennent et qui sont supérieures à celles observées lors d'une épreuve standard, montrent que les concentrations hépatocytaires leur restent directement proportionnelles. Celà les amène à considérer le compartiment hépatique comme un véritable prolongement du secteur plasmatique (26).

4°) La surface d'échange des hépatocytes est infiniment plus grande avec les sinusoïdes qu'avec les capillicules biliaires.

On peut dont considérer que, dans une obstruction totale de la voie biliaire, les cellules hépatiques étant intactes, l'équilibre hépato-plasmatique s'établit rapidement et que l'élimination du colorant dépend alors essentiellement des échanges entre les deux compartiments hépato-plasmatique et biliaire. C'est cet échange au pôle biliaire qui représente le phénomène d'excrétion. (Fig. 10). Les deux flux de sens opposés tendent vers un équilibre dynamique que représente le plateau de rétention. Sur les enregistrements, la phase d'équilibre hépato-plasmatique se superpose vraisemblablement à la période d'ascension du tracé (5 à 8 minutes), la courbe de décroissance proprement dite, branche unique d'exponentielle, ne représente que le seul processus d'excrétion. De nombreux auteurs cependant décomposent la courbe d'élimination en deux branches d'exponentielles de significations physio-pathologiques différentes (fixation et excrétion); la deuxième ayant une pente nulle dans les obstructions totales de la voie biliaire doit logiquement faire conclure à une absence d'excrétion ; déduction paradoxale, car, après une injection I.V. de B.S.P., la bile des lapins dont le cholédoque a été préalablement ligaturé (3) ou des sujets opérés pour obstruction de la voie biliaire (obs. non publiées) est toujours riche en colorant.

Les remontées secondaires (Fig. 12) (3)

Pour expliquer les remontées secondaires, nous proposons l'interprétation suivante : la B.S.P. est transférée dans la bile sous deux formes, libre et conjuguée. Comme le suggèrent les travaux de KREBS et BRAUER (4), les coefficients de transfert de ces deux composés sont différents.

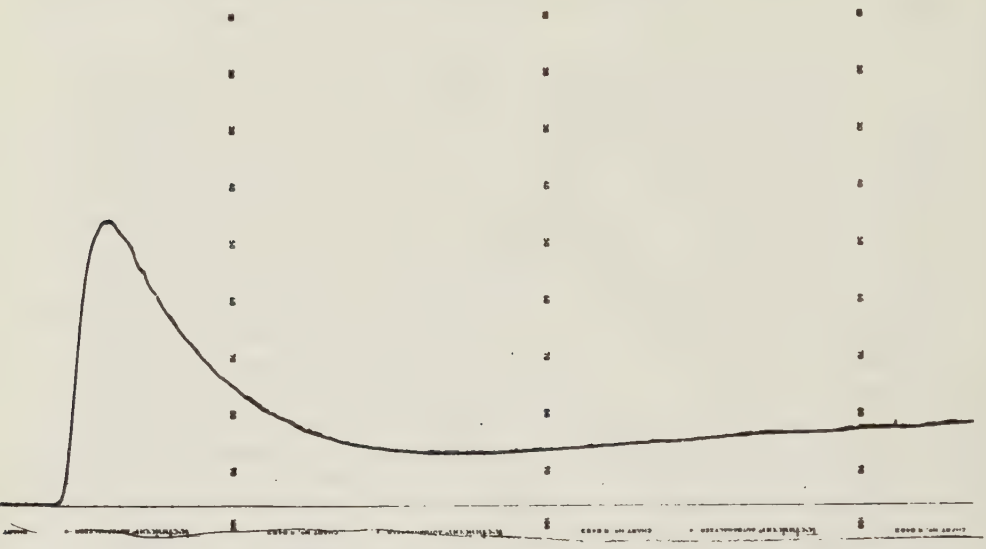


Fig. 12 Obstruction totale de la voie biliaire par cancer secondaire du foie. La remontée secondaire du colorant dans le sang est ici très nette.

Lorsque s'amorce le plateau de rétention, il reste dans le sang et dans la bile une quantité appréciable de B.S.P. libre. L'équilibre entre les deux flux de sens opposés, auquel correspond le plateau, dépend donc de coefficients de transfert intermédiaires. Au fur et à mesure que la B.S.P. libre restante se conjugue, ces coefficients varient et progressivement l'équilibre se déplace jusqu'à ce que la B.S.P. soit entièrement conjuguée.

2°) Sujet normal (Modèle de type 1) :

Le modèle de transfert en accord avec l'équation $C = C_o \exp.(-kt)$ proposée pour décrire la courbe d'élimination, est schématisée par un échange uni-directionnel entre deux compartiments délimités pour les mêmes raisons, comme précédemment (Fig. 13).

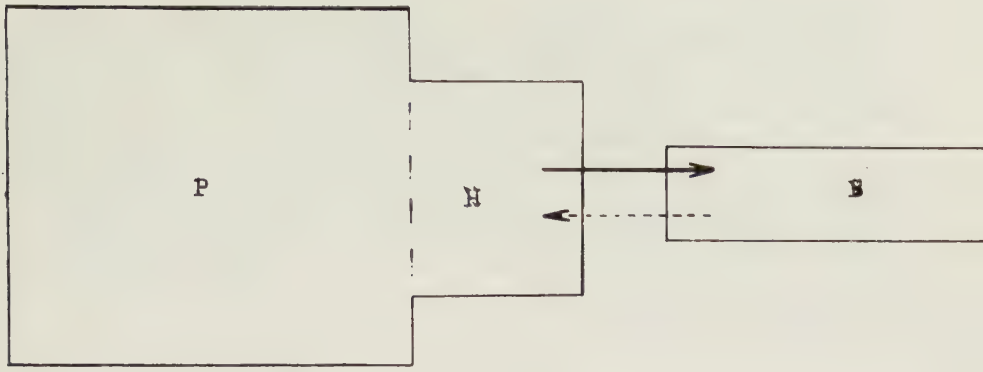


Fig. 13 Modèle de transfert de la B.S.P. chez le sujet normal. Le transfert est pratiquement unidirectionnel du compartiment plasmato-hépatique (P + H) vers le compartiment biliaire (B) ; le reflux est négligeable dans la majorité des cas ; (modèle de type I).

Là aussi, la courbe d'élimination représente essentiellement l'excrétion biliaire. L'espace biliaire étant ouvert sur le duodénum, la concentration biliaire reste faible tout au long de l'épreuve et le reflux bilio-plasmatique négligeable dans la majorité des cas.

Nous avons signalé pourtant qu'en C.S.L., chez certains sujets, les derniers points s'écartent légèrement de la direction initiale. Il est probable que dans ces cas le reflux bilio-plasmatique n'est plus négligeable en regard du flux actif plasmato-biliaire (Fig. 13). L'effet de saturation observé par certains auteurs pour des doses de charge importantes ou des doses répétées peut être interprété de la même façon (10 (7).

Le modèle de transfert adopté suppose que le compartiment biliaire, ouvert sur le duodenum, est suffisamment grand pour que la concentration biliaire puisse être négligée. La diffusion du colorant dans la voie biliaire qui n'est pas instantanée, le débit modéré de la sécrétion biliaire et de l'écoulement de la bile dans le duodenum font, qu'en définitive, l'espace biliaire ne devrait pas être considéré comme infini ou très grand et la concentration biliaire comme négligeable ; un modèle de transfert qui tiendrait compte de ces facteurs, en estimant par exemple le volume du secteur biliaire fini, mais croissant linéairement avec le temps serait mieux approprié. Le modèle mathématique correspondant pour la courbe d'épuration plasmatique s'ajusterait certainement mieux aux courbes observées ; mais plus complexe, gagnant un peu en exactitude, un tel modèle mathématique perdrait beaucoup en simplicité et, en définitive, en maniabilité.

3°) Obstruction partielle de la voie biliaire (modèle de type III) :

Le modèle de transfert est intermédiaire entre les deux précédents : un espace hépato-plasmatique et un espace biliaire divisé en deux sous-compartiments, l'un fermé, l'autre ouvert sur le duodénum (Fig. 14). Ce schéma, qui représente parfaitement les lésions anatomo-pathologiques de l'obstruction partielle, et qui est cohérent avec les deux modèles précédemment envisagés, est compatible avec l'équation $C = A \exp.(-k_1 t) + B \exp.(-k_2 t)$, qui ne représente que le seul processus d'excrétion.

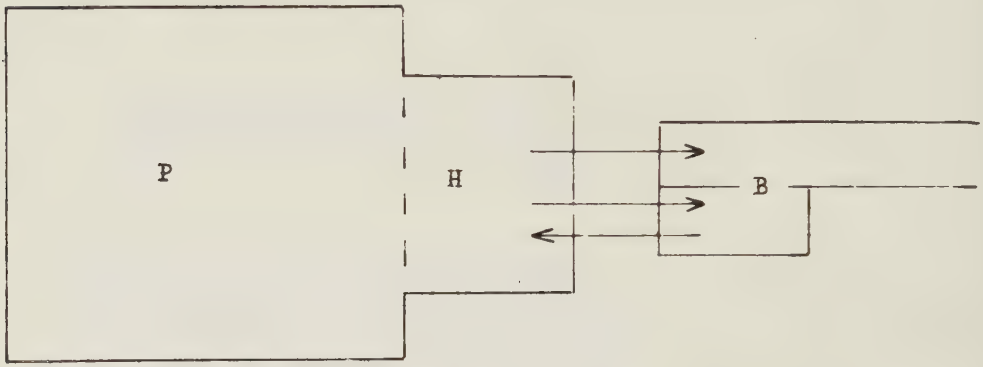


Fig. 14 Modèle de transfert de la B.S.P. dans l'obstruction partielle de la voie biliaire. L'espace biliaire est sous-compartimenté (modèle de type III).

Cependant, il n'y a pas ici, comme dans l'obstruction totale de la voie biliaire et chez le sujet normal, de correspondance bi-univoque entre courbe et modèle de transfert. Si l'obstruction partielle s'accompagne d'une courbe d'élimination de ce type, en retour une courbe de cette forme n'implique pas l'existence d'une obstruction partielle de la voie biliaire et s'observe dans d'autres affections hépato-biliaires où les processus physio-pathologiques d'élimination de la B.S.P. sont différents. Celà nous permet d'insister sur l'un des pièges de cette méthode de raisonnement par analogie : la compatibilité courbe-modèle est une condition nécessaire mais non pas suffisante ; divers modèles exprimant des conditions physio-pathologiques différentes peuvent correspondre à des courbes d'élimination ayant la même allure.

4°) Le groupe hétérogène des cirrhoses en est un exemple :

a) Les cirrhoses biliaires

Dans les cirrhoses biliaires, la cellule hépatique, au moins au début de la maladie, est intacte ; l'ictère du type cholestati-

que correspond à une lésion obstructive de l'arbre biliaire. Suivant le stade évolutif, la rétention de la B.S.P. est partielle ou totale (Fig. 15 et 16).

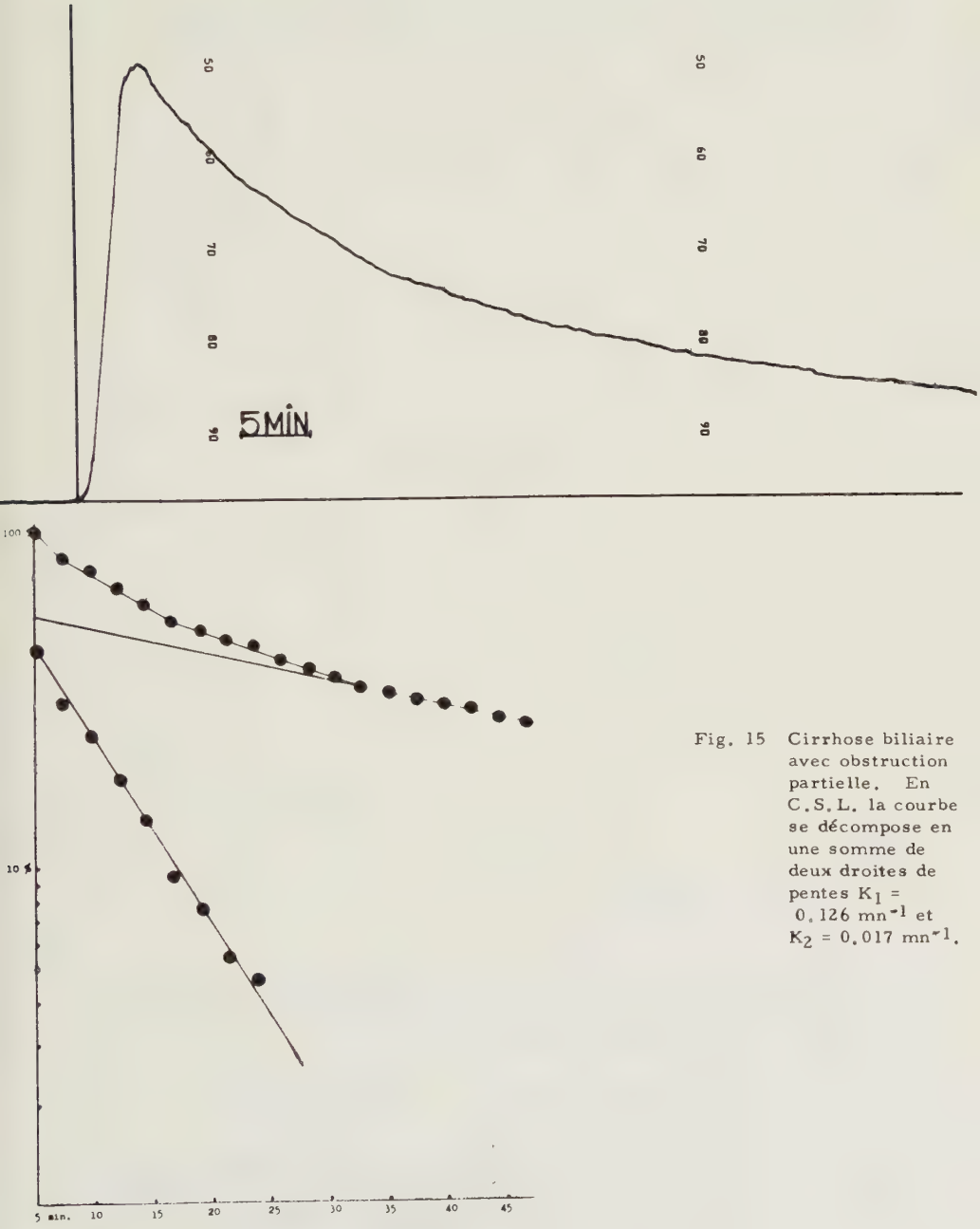
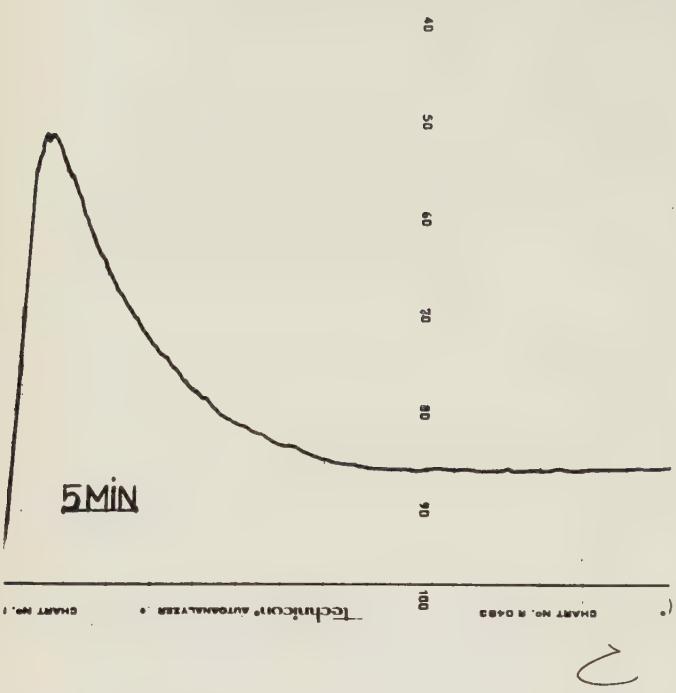


Fig. 15 Cirrhose biliaire avec obstruction partielle. En C.S.L. la courbe se décompose en une somme de deux droites de pentes K_1 = 0,126 mn^{-1} et K_2 = 0,017 mn^{-1}.



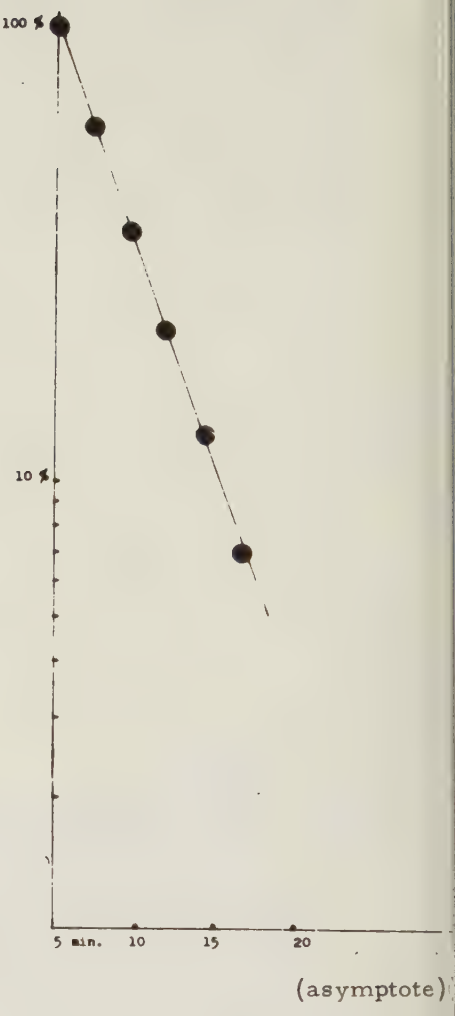


Fig. 16 Cirrhose biliaire avec obstruction totale. En C.S.L. l'asymptote étant prise comme axe de référence, K = 0.220 mn^{-1}.

Les courbes sont de la forme $C = A \exp.(-k_1 t) + B \exp.(-k_2 t)$ (Fig. 15) et $C = (C_o - B) \exp.(-kt) + B$ (Fig. 16) et répondent selon toute vraisemblance aux modèles de types III et II.

b) Les cirrhoses éthyliques et méta-ictériques :

Dans les cirrhoses éthyliques ou méta-ictériques, la correspondance courbe-modèle est plus difficile à établir. Les lésions anatomiques sont plus complexes : l'infiltration lympho-plasmocytaire et la fibrose portales, les nodules de régénération, la stéatose, sont

des causes possibles de cholestase ; les conditions circulatoires (11), le bouleversement des travées hépatiques et de l'architecture du lobule, les lésions cellulaires peuvent retentir sur le transfert transhépatocytaire et peut être plus précisément sur la pénétration et la captation cellulaires au niveau du pôle sinusoïdal. Dans ces cirrhoses, les courbes d'élimination sont toutes de la forme $C = A \exp. (-k_1 t) + B \exp. (-k_2 t)$ (Fig. 17).

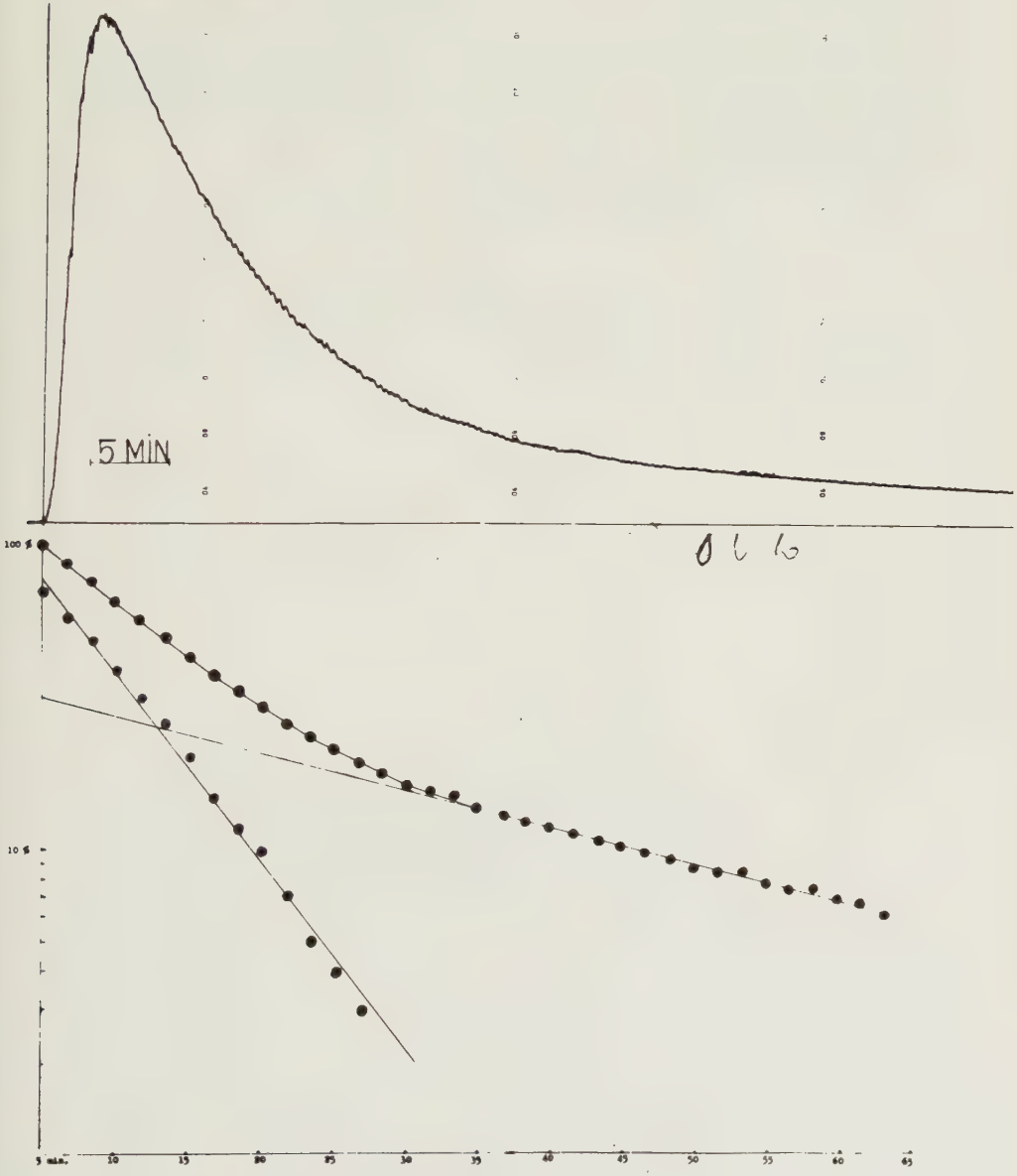


Fig. 17 Cirrhose éthylique. En C.S.L., $K_1 = 0.138$ mn^{-1} et $K_2 = 0.038$ mn^{-1}.

Mais le transfert peut s'y interpréter de différentes manières : il pourrait se schématiser par un modèle de type III (Fig. 14) dans les cirrhoses où la cholestase est l'élément dominant ; dans les cirrhoses avec captation hépatocytaire défectueuse, par un modèle de type IV où les trois compartiments plasmatique, hépatique, et biliaire, seraient cette fois nettement individualisés par suite de la difficulté des échanges au pôle sinusoïdal, la voie biliaire restant libre par absence de processus cholestatique (Fig. 18). Contrairement aux modèles de types I, II et III où seule l'excrétion biliaire est figurée, un modèle de type IV expliciterait la captation hépatique en plus de l'excrétion biliaire. La signification physio-pathologique de la courbe d'élimination serait alors très différente.

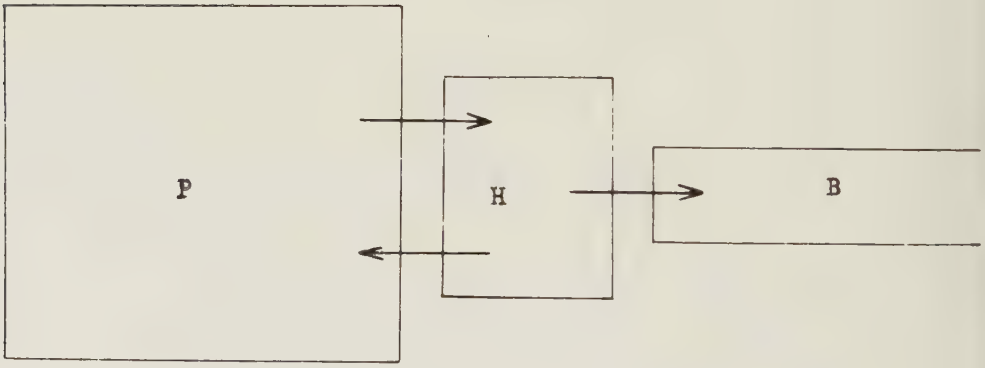


Fig. 18 Modèle de transfert de la B.S.P. dans les cirrhoses avec mauvaise captation hépatocytaire. Les trois compartiments plasmatique (P), hépatique (H), et biliaire (B) sont nettement individualisés ; la voie biliaire est libre par absence de processus cholestatique et le reflux bilio-plasmatique est négligeable (modèle de type IV).

Les équations, les modèles de transfert, et l'interprétation physio-pathologique que nous proposons sont sans doute très simplifiés. Nous n'avons pas tenu compte du caractère complet ou incomplet, uni ou multi-focal de l'obstacle, de l'insuffisance cellulaire éventuellement associée si la rétention est ancienne, ni de la perte urinaire de colorant qui dans certains cas pathologiques est importante.

2°) Nous avons limité notre sujet aux obstructions de la voie biliaire ; d'autres groupes d'affections hépato-biliaires pourraient être étudiés de la même façon. Dans la discussion, nous avons opposé très schématiquement les cirrhoses avec cholestase (modèle de type III) aux cirrhoses avec captation cellulaire défectueuse (modèle de type IV), pour dire que les modèles de transfert qui les décrivent débouchent en fait sur une même équation, dont l'étude des coefficients serait peut-être discriminante comme le suggère un travail récent de G. ALBOT et coll. (1). Entre ces deux types de cirrhoses, les formes mixtes, associant la cholestase et la mauvaise captation cellulaire, correspondent théoriquement à un modèle mathématique différent ; il serait peut-être possible d'arriver ainsi à une classification physio-pathologique des cirrhoses.

Vu le Doyen :

G. BROUET

Vu le Président :

J. CAROLI

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur
de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBOT (G.), TOULET (J.), DAVEZAC (J.F.) et LUNEL (J.). Essai sur l'interprétation diagnostique de l'épreuve de la brome-sulfone-phtaléine. (Sem. Hop. Paris, 1965, 41, 1851).

2. BEGON (F.). Technique de l'épreuve à la Brome-sulfone-phtaléine par l'analyse en continu, chez l'homme et en expérimentation animale. (Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 1965, 10, 984).

3. BEGON (F.) et BOHUON (C.). Etude expérimentale de l'élimination de la B.S.P. chez le lapin : importance du gradient de concentration bilio-plasmatique dans son transfert ; sa réabsorption par les voies biliaires. (Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 1965, 10, 73).

4. BRAUER (R.W.) et KREBS (J.S.). La conjugaison de la B.S.P. Etudes récentes sur la biochimie de ce phénomène, et sur ses conséquences pour l'élimination de la B.S.P. par le foie. (Rev. Int. Hépat. 1962, 12, 377).

5. BRAUER (R.W.) and PESSOTI (R.L.). The removal of Bromsulphtalein from blood plasma by the liver of the rat. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 97, 358).

6. BRULE (G.), BEGON (F.) et BOHUON (C.). Essai d'interprétation de l'épreuve à la B.S.P. ; à propos d'une nouvelle donnée : le gradient de concentration bilio-plasmatique. (Arch. Mal. Appar. Dig. 1964, 53, 811).

7. CARBONE (J.V.), GRODSKY (G.M.), HJELTE (V.). Effect of hepatic dysfunction on circulating levels of sulfobromophtalein and its metabolites. (J. Clin. Invest. 1959, 38, 1989).

8. CAROLI (J.), NYS (A.), ALLIOT (G.). Pentes d'élimination de la B.S.P. après une injection unique ; leur valeur diagnostique dans les maladies hépato-biliaires. (Ann. Rech. Med. - Sem. Hôp. Paris, 1956, 6, 1013).

9. ELEWAUT (A.), BARBIER (F.), VERSIECK (J.). Influence d'éthylestranol et de lynestrol sur le métabolisme de la B.S.P. chez l'homme. (Rev. Int. Hépat. 1965, 15, 1045).

10. FAUVERT (R.), BENHAMOU (J.P.), LOVERDO (A.). Considération générales sur la notion de clearance hépatique. (Rev. Int. Hépat. 1958, 8, 429).

CONCLUSIONS

Nous résumerons nos connaissances sur l'élimination de la B.S.P. et les quelques précisions apportées par ce travail (Fig. 19).

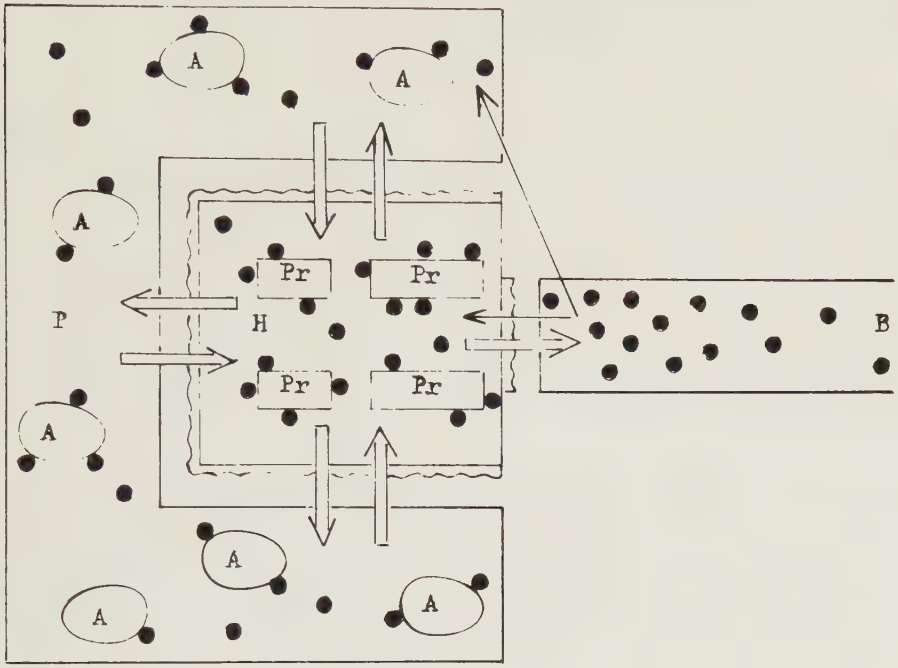


Fig. 19 Modèle général de transfert de la B.S.P. - compartiments plasmatique (P), hépatique (H), biliaire (B) - Albumine (A) - Protéines endo-cellulaires (Pr) - B.S.P. (·).

Dans le plasma, la plus grande partie du colorant est liée à l'albumine, des molécules libres sont en équilibre avec les molécules complexées. La B.S.P. (libre ou complexée ?) pénètre (de façon active ou passive ?) dans la cellule hépatique. La surface de contact entre hépatocytes et sinusoïdes est très large, les échanges y sont bi-directionnels. Dans la cellule, la B.S.P. est fixée sur les protéines cellulaires, elle est conjuguée au glutathion, mais la conjugaison n'est pas indispensable à l'excrétion dans la bile. Au pôle biliaire, le transfert est actif ; la surface de contact entre hépatocytes et capillicules biliaires est réduite ; le transfert maximum biliaire (Tm) est atteint rapidement ; lorsque le gradient de concentration bilio-plasmatique s'élève, un reflux passif bilio-plasmatique est possible (par voie trans-hépatocytaire ou trans-canalaire ?), lorsqu'il s'équilibre avec le flux actif plasmato-biliaire, la concentration biliaire est alors très supérieure, plusieurs centaines de fois, à la concentration plasmatique.(3)

1°) Lorsque la cellule hépatique est normale, la B.S.P., après son injection, s'équilibre rapidement en quelques minutes (5 à 8 minutes) entre le plasma et les hépatocytes (phase d'équilibre hépato-plasmatique dite "phase de fixation"), son élimination dépend alors essentiellement des échanges entre les deux compartiments hépato-plasmatique et biliaire (phase d'excrétion).

La phase d'équilibre hépato-plasmatique dite "phase de fixation" étant trop rapide pour être saisie, la courbe d'élimination ne représente ainsi pratiquement que la phase d'excrétion biliaire. Entre les deux compartiments, il existe d'une part un transfert actif uni-directionnel du plasma vers la bile, d'autre part un transfert passif dont le flux net est en fonction du gradient de concentration bilio-plasmatique.

a) Lorsque la voie biliaire est libre, la concentration biliaire et le reflux bilio-plasmatique sont négligeables, le transfert plasmato-biliaire est prédominant, la courbe d'élimination est une branche simple d'exponentielle de la forme :

$$C = C_o \exp. (-kt) \qquad \text{(Modèle de type I)} \quad \text{(Fig. 13)}$$

b) Dans les obstructions totales de la voie biliaire, la concentration biliaire dépasse vite la concentration plasmatique, au flux actif plasmato-biliaire s'oppose un flux passif bilio-plasmatique qui suit le gradient de concentration bilio-plasmatique (3). Le plateau de rétention sanguine correspond à un équilibre entre ces deux flux. La modélisation mathématique du phénomène conduit à la représentation :

$$C = (C_o - B) \exp. (-kt) + B \qquad \text{(Modèle de type II)},$$

branche unique d'exponentielle dont l'asymptote est le support du plateau de rétention (Fig. 10).

c) Dans les obstructions partielles de la voie biliaire, l'espace biliaire est sous-compartimenté en deux espaces, l'un est fermé, l'autre est ouvert sur le duodénum ; le secteur fermé établit des échanges bi-directionnels avec le compartiment hépato-plasmatique, alors qu'entre ce compartiment et le secteur biliaire ouvert, le transfert est uni-directionnel. La courbe d'épuration est de la forme :

$$C = A \exp. (-k_1 t) + B \exp. (-k_2 t) \quad \text{(Modèle de type III)} \quad \text{(Fig. 14)}$$

Nous pensons donc que, chez le sujet normal et dans les obstructions totales ou partielles de la voie biliaire, la courbe d'élimination de la B.S.P. ne représente pratiquement que la phase d'excrétion biliaire; la phase d'équilibre hépato-plasmatique,se faisant dans les minutes qui suivent l'injection, est trop rapide pour être saisie.

11. FAUVERT (R.), BENHAMOU (J.P.), NICOLLO (J.), LOVERDO (A.). Etudes cliniques sur les clearances hépatiques. (Rev. Int. Hépat. 1958, 8, 525).

12. FRAITURE (W.H.), HEEMSTRA (H.), VEGTER (J.J.M.), MANDEMA (E.). Chromatographic separation of different bromsulphalein metabolites in urine and bile. (Acta Med. Scand. 1959, 165, 153).

13. GALLI (A.), JEANMAIRE (S.), CHOISY (H.), SCHULLER (E.). Epreuve à la B.S.P. par l'analyse en continu. (Ann. Biol. clin. 1961, 19, 759).

14. GOETZEE (A.E.), RICHARDS (T.G.), TINDALL (V.R.). Experimental changes in liver function induced by probenecid. (Clin. Sci. 1960, 19, 63).

15. GOODMAN (R.D.). B.S.P. clearance, a quantitative clinical test of liver function. (J. Clin. Lab. Med. 1952, 40, 531).

16. HANZON (V.). Liver cell secretion under normal and pathologic conditions study by fluorescence microscopy on livings rats. (Acta physiol. scand. 1952, 28, 1).

17. HIGGINS (F.E.), FOULK (W.T.), BOLLMAN (J.L.). Column chromatography of bile, serum and urine, after intravenous administration of sulfobromophtalein. (Gastro-Enterology, 1960, 38, 194).

18. BAKER (K.J.), BRADLEY (S.E.). Binding of B.S.P. by plasma albumin. Its role in hepatic B.S.P. extraction. (J. Clin. Invest. 1966, 45, 281).

19. LEEVY (C.M.), BENDERF (J.). Physiology of dye extraction by the liver : comparative studies of sulfobromophtalein and indocyanine green. (Ann. N.Y. Acad. Sciences, 1963, 111, 161).

20. MENDELOFF (A.L.), KRAMER (P.), INGELFINGER (F.J.), BRADLEY (S.E.). Studies with bromsulfalein-Factors altering its disappearance from the blood after a single intravenous injection. (Gastro-Enterology, 1949, 13, 222).

21. NYS (A.), ALLIOT (G.). Etude critique du test de la B.S.P. (Ann. Rech. Med. - Sem. Hôp. Paris, 1956, 6, 1001).

22. PHILIP (J.R.), GRODSKY (G.M.), CARBONE (J.V.). Mecaptide conjugation in the uptake and secretion of sulfobromophtalein. (Amer. J. Physiol. 1961, 200, 545).

23. RICHARDS (T.G.), TINDALL (V.R.), YOUNG (A.). A modification of the bromsulphtalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile. (Clin. Sci. 1959, 18, 499).

24. ROSENTHAL (S.M.), WHITE (E.C.). Clinical applications of the B.S.P. test for hepatic function. (J. Amer. Med. Ass. 1925, 84, 1112).

25. SCHOENFIELD (L.J.). Sulfobromophtalein transport and metabolism. (Gastro-Enterology, 1965, 48; 530).

26. WHEELER (H.O.), EPSTEIN (R.M.), ROBINSON (R.R.), SNELL (E.S.). Hepatic storage and excretion of sulfobromophtalein sodium in dog. (J. Clin. Invest. 1960, 39, 236).

27. WHEELER (H.O.), MELTZER (J.I.), BRADLEY (S.E.). Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophtalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic diseases(J. Clin. Invest. 1960, 39, 1131).

28. WINKLER (K.). Urinary elimination of bromsulfalein in man. (Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1961, 13, 44).